ITEM 242 : SYNDROME D'HYPERSECRETION HORMONALE

HYPERPROLACTINEMIE

Hyperprolactinémie : pathologie fréquente (1-1,5% des adultes), dans la majorité des cas d'origine médicamenteuse
- Inhibition constante de la sécrétion de prolactine par la **dopamine hypothalamique** (sous influence de **TSH** et **œstrogènes**)
- Action directe sur la glande mammaire : **stimulation de la lactation** (inhibée par les œstrogènes)
- Action indirecte sur la sécrétion de GnRH (par altération de la pulsatilité) : **insuffisance gonadotrope centrale**

Diagnostic	C	Chez la femme	- **Galactorrhée** spontanée ou le plus souvent uniquement provoquée (80%) : significative seulement si faite de liquide lactescent, à distance du post-partum - **Aménorrhée** (90%) ou **oligoménorrhée**, ou simples **irrégularités** ou **spanioménorrhées** - **Anovulation** sans troubles des règles (5% des cas) : **infertilité**
		Chez l'homme	**- Galactorrhée** ou **gynécomastie** (rare), **baisse de la libido, troubles de l'érection** - Ces troubles sont souvent négligés : découverte sur sd tumoral
		Dans les 2 sexes	- **Déminéralisation osseuse**, avec risque d'**ostéoporose**
	Bio	**Dosage de la prolactinémie**	- Diagnostic initial : **taux de prolactinémie > 20 ng/ml** - Vérification du dosage en laboratoire d'hormonologie spécialisé (possible **macro-prolactine** : agrégation de prolactine, perturbant le dosage avec une fausse hyperprolactinémie) ➙ Hyperprolactinémie > 200 ng/ml : en faveur d'un **macro-adénome à prolactine** ➙ Hyperprolactinémie à 100-200 ng/ml : en faveur d'un **micro-adénome à prolactine** ➙ Hyperprolactinémie à 20-100 ng/ml : en faveur d'une **autre cause** d'hyperprolactinémie
	Eliminer une cause non hypophysaire		➙ Bilan : **prise médicamenteuse**, **β-hCG, TSH, fonction rénale** - Physiologique : **grossesse, allaitement** - **Hyperprolactinémie iatrogène** ++ : taux généralement < 150, sauf avec neuroleptiques et dompéridone : 200 voire 350 ng/ml) **neuroleptique** (phénothiazine, halopéridol, sulpiride), **antidépresseur tricyclique**, **IMAO**, **métoclopramide, dompéridone**, **œstrogènes**, **morphinique**, **vérapamil**, **méthyldopa**, **antihistaminique** (cimétidine, ranitidine) - **Hypothyroïdie** - **Hyperœstrogénie** : **contraception hormonale, SOPK** - Défaut d'élimination : **insuffisance rénale**
	Rechercher une cause centrale		➙ **IRM hypothalamo-hypophysaire** d'emblée après élimination des causes médicamenteuses ou générales
		Adénome à prolactine	= **Micro**- ou **macro-adénome à prolactine** (respectivement tumeur < ou > 10 mm) - Taux de prolactine corrélé à la masse tumorale - > 200 : macroprolactinome - < 200 : tumeur non hypophysaire (déconnection), rarement macroprolactinome peu secrétant
		Lésion de la tige pituitaire	= **Hyperprolactinémie de déconnexion** par section traumatique, envahissement tumoral ou infiltration - Tumorale : **adénome non prolactinotrope, craniopharyngiome, gliome, méningiome** - **Traumatique** - Inflammatoire : **sarcoïdose, tuberculose, histiocytose** - Iatrogène : **post-chirurgicale** ou **post-radiothérapie**

ACROMEGALIE

Diagnostic	C	= Signes cliniques d'apparition lente, sur 5-10 ans, souvent non remarqués par le patient, son entourage ou le médecin traitant. Les complications sont parfois révélatrices.	
		Syndrome dysmorphique	- **Extrémités** (mains et pieds) : élargies, en « battoir », doigts élargis, épaissis, boudinés, peau de la paume épaissie → nécessité d'élargir son alliance, changement de pointure - **Rx de main** : élargissement des phalanges avec aspect « en houppe » - **Visage** : nez élargi, épaissi, pommettes saillantes, front bombé, lèvres épaisses, rides marquées, tendance au prognathisme, **macroglossie** - **Rx du crâne** : épaississement de la voute crânienne, pneumatisation des sinus frontaux, hypertrophie des clinoïdes et de la protubérance occipitale externe - **Tronc** : élargissement du thorax, projection du sternum, cyphose dorsale (polichinelle) - Viscéromégalie : **cardiomégalie, hépatomégalie, splénomégalie, goitre, dolichocôlon**
		Signes généraux	- **Asthénie** fréquente, parfois **syndrome dépressif** - **Sueurs**, nocturnes, malodorantes - **Céphalées** (même sans adénome hypophysaire volumineux) - **Syndrome du canal carpien,** ou simples acroparesthésies - **Arthralgies diffuses** - **HTA** (50%) - Atteinte ORL : **ronflement nocturne** voire **SAOS, hypoacousie**, **voix rauque**
		Complication cardio-vasculaire	- **Cardiomyopathie hypertrophique** (septum et paroi post du VG) : insuffisance cardiaque diastolique **avec débit cardiaque basal augmenté** (syndrome hyperkinétique), puis **systolique** → principale cause de mortalité - **Valvulopathie acromégalique** (rare)
		Complication métabolique	- **Intolérance au glucose, diabète** - **Hypercalciurie, hyperphosphorémie**
		Arthropathie acromégalique périphérique	- Touchant les **grosses articulations** : genoux, épaules, mains, poignets, hanches - Arthralgie de rythme mécanique, parfois inflammatoire - Rx: interligne articulaire élargi, ostéophytes exubérants, ossification des insertions tendineuses
		Rhumatisme acromégalique	- Touche surtout le rachis : **lombalgie** de type mécanique - Rx = **spondylose d'Erdheim** : coulées ostéophytiques antérieures et latérales des corps vertébraux, avec aspect biconcave des vertèbres et concavité exagérée du mur postérieur
		Autres complications	- **Syndrome d'apnée du sommeil** (2/3 des malades) : apnées obstructives ou mixtes - **Goitre (souvent multinodulaire),** splénomégalie, hépatomégalie - **Polype du colon**, avec risque augmenté de **cancer colorectal** → suivi coloscopique régulier
	Bio	**Dosage de la GH**	= Variations fortes dans le nycthémère : peu utile
		Dosage de l'IGF1 = dépistage	= Variations plus faibles (1/2 vie longue) : concentration plasmatique augmentée → Un dosage normal d'IGF1 élimine une acromégalie (à interpréter selon l'âge)
		Test dynamique = confirmation	= **Absence de freinage** de la GH lors de l'**hyperglycémie provoquée par voie orale** - Diagnostic positif : la GH reste > 0,4 ng/ml après HGPO, voire réponse paradoxale (stimulation)
Bilan	Bilan étiologique		- Evoquer et rechercher l'acromégalie si 2 comorbidités (asthénie, sueurs, prise de poids, ronflement, canal carpien.) - Triple bilan nécessaire : tumoral, retentissement fonctionnel hypophysaire, recherche de complications - **Adénome somatotrope** : quasiment la seule cause d'acromégalie → **IRM hypothalamo-hypophysaire** - **Sécrétion paranéoplasique** (exceptionnelle)
	Bilan des complications		- Cardiaque : **ECG, échocardiographie** - Métabolique : **glycémie à jeun, glycémie lors de l'HGPO** - Dépistage systématique d'un SAOS : **oxymétrie nocturne**, voire **polysomnographie** - **Coloscopie** régulière (tous les 3 ans)

SYNDROME DE CUSHING

Syndrome de Cushing = manifestations cliniques et biologiques d'une hypersécrétion chronique de glucocorticoïdes

Manifestations	C	Hypercatabolisme protidique	- **Amyotrophie** prédominante au niveau des ceintures et de l'abdomen : discrète (signe du tabouret), parfois responsable d'une fatigabilité à la marche - **Atrophie cutanée** et **sous-cutanée**, avec **lenteur à la cicatrisation** - **Peau amincie, ecchymoses** au moindre choc, **purpura vasculaire** - **Vergetures cutanées** larges (> 1 cm), pourpres, orientées horizontalement sur les flancs et à la racine des membres, ou à disposition radiaire dans la région mammaire et péri-ombilicale ➔ Signes les plus spécifiques d'un syndrome de Cushing
		Redistribution facio-tronculaire du tissu adipeux	- **Obésité androïde** (mais prise de poids modérée) facio-tronculaire, avec amyotrophie des membres - **Visage érythrosique, congestif**, **hypertrophie des boules de Bichat** (pommettes) avec **varicosités** et **télangiectasies** - **Comblement des creux sus-claviculaires**, nuque en « **bosse de bison** » - **Augmentation du rapport taille/hanche**
		Autres anomalies morphologiques	- **Symptômes d'hyperandrogénie** : **hirsutisme** modéré (duvet à la lèvre supérieure, poils fins parsemés au niveau du menton, ébauche de favoris), **séborrhée**, **lésions acnéiques** (non liées au Cushing mais à son étiologie) - **Œdème des membres inférieurs** discrets
		Signes métaboliques	- **HTA** - **Ostéoporose**, volontiers costale ou vertébrale - **Déficit gonadotrope** : - **Spanioménorrhée** voire **aménorrhée** 2ndr, sans bouffées de chaleur - **Baisse de la libido, troubles de l'érection** - **Troubles psychiatriques** : irritabilité, anxiété, insomnie, tendance dépressive, exceptionnellement tableau psychiatrique aigu (psychose hallucinatoire, tendance suicidaire) - **Susceptibilité aux infections**
	Bio	Anomalies non spécifiques	- **Intolérance au glucose**, voire **diabète** (1/3 des cas)

Diagnostic biologique	Dosage statique		- **Cortisol libre urinaire (CLU)** = examen de choix (le plus spécifique, corrélé à la sévérité) : apprécie la quantité de cortisol produite sur l'ensemble du nycthémère, répété sur 3 jours consécutifs (bien expliquer car difficile à réaliser rigoureusement) - **Dosage plasmatique du cortisol matinal** : peu utile ➔ une cortisolémie normale n'élimine pas le diagnostic (pour mémoire les oestroprogestatifs majorent la cortisolémie)
	Perte du rythme circadien		= Dosage du taux de cortisol à minuit (concentration physiologique minimale) - **Dosage plasmatique du cortisol à minuit** : - Valeur < 18 ng/ml ou < 50 nmol/l : élimine le diagnostic - Valeur > 72 ng/ml ou > 200 nmol/l : affirme le diagnostic ➔ Ne peut être réalisé qu'en hospitalisation - **Dosage salivaire du cortisol à minuit** : réalisable en ambulatoire, sur 3 jours, non remboursé
	Test de freinage		= Mise en évidence de la perte de rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes (dexaméthasone, non reconnu lors du dosage de la cortisolémie) sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire - **Test de freinage minute** en 1ère intention : test de dépistage le plus simple et le plus fiable (le plus sensible), risque de faux positif ➔ élimine un syndrome de Cushing devant des signes non spécifiques - **Test de freinage standard** : en 1ère intention chez le patient observant, ou en 2nd intention pour confirmer le diagnostic si absence de freinage au test minute ou test statique anormal
		Test de freinage minute	= Mesure de la cortisolémie matinale entre 6h et 8h après prise orale de 1 mg de dexaméthasone la veille à 23h : le plus simple, réalisable en ambulatoire - Seuils (variable) : . Élimine le diagnostic si cortisolémie < 18 ng/ml (50 nmol/l) . En faveur d'hyperC non freinable si reste > 18 ➔ Test très sensible, mais peu spécifique (10-20% de faux positifs) - Attention les inducteurs enzymatiques accélèrent le catabolisme de la DXM
		Test de freinage standard (faible)	= Mesure du **cortisol urinaire** pendant 48h, puis prise de **0,5 mg de dexaméthasone toutes les 6h** (2 mg/j pendant 2 jours) avec recueil du cortisol urinaire pendant 48h - CLU < 10 µg/jour le dernier jour : élimine un syndrome de Cushing

<table>
<tr><td rowspan="8">Etiologie</td><td rowspan="3">ACTH-dépendant</td><td colspan="2">- Mélanodermie
- Stimulation excessive des surrénales : hyperplasie bilatérale, hypersécrétion de glucocorticoïdes ± d'androgènes à taux modérés, voire de minéralocorticoïdes</td></tr>
<tr><td>Adénome corticotrope
(70%)</td><td>= Maladie de Cushing : micro-adénome dans 90% des cas, prédominance féminine
- Argument diagnostique : sensibilité diminuée à l'ACTH mais avec conservation d'un rétrocontrôle négatif → réponse au test de freinage fort à la dexaméthasone</td></tr>
<tr><td>Syndrome para-néoplasique
(10%)</td><td>= Sécrétion tumorale d'une hormone ACTH-like (non différenciable de l'ACTH)
- Cause principale : cancer pulmonaire à petites cellules, tumeur bronchique carcinoïde
- Cause plus rare : tumeur endocrine du pancréas, tumeur thymique, tumeur carcinoïde digestive, cancer médullaire de thyroïde
- Argument diagnostique : perte totale de sensibilité à l'ACTH, même au freinage fort</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ACTH-indépendant</td><td colspan="2">= Sécrétion autonome de cortisol par une tumeur surrénale
- Rétrocontrôle négatif sur l'ACTH : freine la sécrétion controlatérale</td></tr>
<tr><td>Adénome surrénalien
(10%)</td><td>= Tumeur bénigne, encapsulée, de petite taille
- Distinction difficile avec un corticosurrénalome, risque de transformation maligne : surveillance régulière prolongée après traitement</td></tr>
<tr><td>Cortico-surrénalome
(10%)</td><td>= Tumeur maligne, de grande taille
- Association fréquente à une sécrétion d'aldostérone et d'androgènes (par dédifférenciation)
- De très mauvais pronostic : rapidement invasive localement et à distance (foie, poumon)</td></tr>
<tr><td>Autre</td><td>- Hyperplasie micronodulaire ou macro-nodulaire des surrénales : rare (1%)</td></tr>
<tr><td colspan="3">→ L'association d'un syndrome de Cushing avec une hyperandrogénie importante et un hyper-minéralocorticisme signe souvent une atteinte maligne (corticosurrénalome ou syndrome paranéoplasique)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Bilan étiologique</td><td colspan="2">Dosage de l'ACTH plasmatique</td><td>- ACTH effondré → origine surrénalienne
- ACTH normal /élevé (inadapté) → origine extra-surrénalienne (ACTH-dépendant)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ACTH effondré</td><td colspan="2">- TDM surrénalien (sans et avec injection)
- Scintigraphie au iodo-cholestérol</td></tr>
<tr><td>En faveur d'un adénome bénin
- Sans signe de gravité
- Imagerie : tumeur surrénale unilatérale de petite taille, bien limitée, non invasive
- Scintigraphie : fixation localisée, exclusive et homogène, extinction de la surrénale controlatérale</td><td>En faveur d'un corticosurrénalome
- Signe de gravité : hyperandrogénie, AEG, syndrome tumoral abdominal, hyper-minéralocorticisme
- Imagerie : tumeur surrénale unilatérale, de grande taille, mal limitée, invasive, ADP, MT hépatique
- Scintigraphie : absence de fixation (dédifférenciation)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ACTH inadapté</td><td colspan="2">- IRM hypothalamo-hypophysaire : adénome généralement de petite taille, possiblement non vu
→ Une IRM hypothalamo-hypophysaire normale n'élimine pas une maladie de Cushing
- Test de freinage fort à la dexaméthasone (2 mg/6h-pendant 2 jours, ou 8 mg à minuit)
- Test de stimulation à la CRH ou à la dDAVP (Minirin®)</td></tr>
<tr><td>Adénome corticotrope (vrai Cushing)
- Mélanodermie modérée
- Sans signe de gravité
- Micro-adénome à l'IRM (50% des cas)
- Freinage au test de freinage fort
- Réponse explosive (↗ ACTH et cortisolémie) au test de stimulation à la CRH et à la dDAVP
- Rapport LPH/ACTH = 1 (clivage équimolaire)</td><td>Syndrome paranéoplasique (carcinoïde)
- Tumeur ectopique ACTH-secrétante
- Mélanodermie intense
- Signes de gravité : hyperandrogénie, AEG
- Absence de freinage au test de freinage fort
- Absence de stimulation au test de stimulation
- Rapport LPH/ACTH dissocié (> 6)
→ TDM TAP (tumeur de petite taille, souvent inaperçue)
→ Scintigraphie à l'octréotide</td></tr>
<tr><td colspan="2">Cathétérisme des sinus pétreux</td><td>= Après et avant stimulation par CRH (± dDAVP) : en cas de doute diagnostique
- Maladie de Cushing : concentration d'ACTH élevée dans les sinus pétreux inférieurs droits et gauches (1ère veine de drainage de l'hypophyse) par rapport à une veine périphérique
- Sécrétion paranéoplasique : absence de gradient d'ACTH pétro-périphérique</td></tr>
<tr><td>DD</td><td colspan="2">Pseudo-Cushing par hypercorticisme fonctionnel</td><td>= Activation de l'axe corticotrope par le stress intense, une dépression sévère, une psychose ou un alcoolisme, avec résistance relative et réversible aux glucocorticoïdes
- Elévation modérée du CLU avec test de freinage minute limite
- Réévaluer après traitement psychotrope adapté ou sevrage alcoolique</td></tr>
</table>